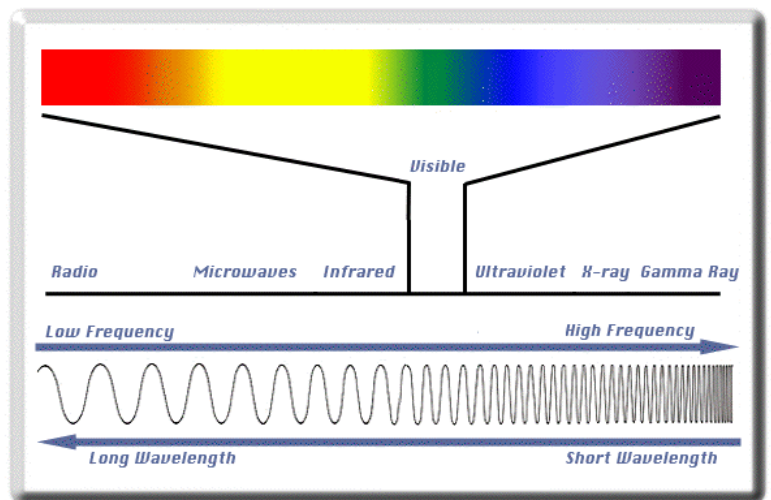


# Akne, lys og laser

Hvilken plass har fotodynamisk terapi og laser i behandlingen av akne?



Litteraturstudie ved stud.med. Torolf Juell, Kull H05, Universitetet i Oslo

Veileder: Førsteamanuensis dr.med. Petter Gjersvik

# **Innhold**

<b>Summary in English</b>	<b>s. 4</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>s. 5</b>
<b>1. Innledning</b>	<b>s. 6</b>
<b>2. Metode</b>	<b>s. 9</b>
<b>3. Talgkjertler og sebum</b>	<b>s. 10</b>
<b>4. Akne</b>	<b>s. 12</b>
<b>4.1 Patogenese</b>	<b>s. 12</b>
<b>4.2 Epidemiologi</b>	<b>s. 14</b>
<b>4.3 Kliniske uttryksformer</b>	<b>s. 15</b>
<b>4.4 Alvorlige akneformer</b>	<b>s. 17</b>
<b>4.5 Cicatricer</b>	<b>s. 17</b>
<b>4.6 Psykiske aspekter</b>	<b>s. 18</b>
<b>5. Etablerte behandlingsmetoder</b>	<b>s. 20</b>

<b>6. Basal fotobiologi og fototerapi</b>	<b>s. 24</b>
6.1 Ultrafiolett stråling	s. 26
6.2 Fotodynamisk terapi	s. 27
6.3 Laserbehandling av cicatricer	s. 32
<b>7. Studier om behandlingseffekt</b>	<b>s. 34</b>
7.1 Studier om lysbehandling	s. 34
7.2 Studier om laserbehandling	s. 35
7.3 Studier om fotodynamisk terapi	s. 37
<b>8. Diskusjon</b>	<b>s. 40</b>
<b>9. Referanser</b>	<b>s. 43</b>

## Summary in English

# Acne, light and laser: Is there a role for photodynamic and laser therapy in the treatment of acne?

**Background:** Acne is a chronic disease of the pilosebaceous unit. Acne affects millions of people at some point in their life, often leaving permanent scars. Effective treatment is therefore very important. But acne is not always easy to treat, and many patients feel that present treatment regimens are unsatisfactory. Photodynamic therapy, laser and intense pulsed light have emerged as new treatment modalities.

**Objective:** To review, summarize and evaluate relevant studies and articles in order to assess the clinical efficacy and tolerability of photodynamic therapy and other light-based therapies in the treatment of acne, as well as place them in perspective with current clinical practice.

**Methods:** Literature study based on a non-systematic search for clinical studies and review articles in Pubmed, Cochrane Library, Embase and Google, as well as textbooks in dermatology. The following search-words were used: *acne, PDT, ALA, laser dermatology, laser and light treatment, photodermatology* and *new treatments for acne*.

**Results:** There are few clinical trials regarding photodynamic therapy and light-based therapies in acne, and published studies are of varying quality. Randomized controlled studies were included, whereas uncontrolled studies were excluded. Follow-up periods are approximately 4-12 weeks, and sample sizes vary between 10 and 100 in most studies. Lack of data on long-term effects and small numbers of participants in each study makes it difficult to assess the clinical efficacy. The clinical benefits are comparable to those of conventional therapies. The fact that photodynamic therapy and other light-based therapies are noninvasive, do not necessitate daily dosing, have brief treatment time and make it possible to treat active disease and scarring simultaneously is favourable. Multiple treatment sessions are usually required in order to achieve good results. Light-based therapies are still in the investigational phase.

**Conclusion:** Photodynamic therapy and other light-based therapies are safe modalities in the treatment of acne. Photodynamic therapy and laser can give new hope to patients who do not respond to or tolerate other treatments.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Akne er en kronisk talgkjertelsykdom. Millioner av mennesker rammes en eller annen gang i løpet av livet, og sykdommen etterlater seg ofte arr. Mange pasienter synes at eksisterende behandlingsmetoder ikke er tilfredsstillende. Fotodynamisk terapi og laser har de siste årene blitt lansert som behandlingsmetoder mot akne.

**Formål:** Å gi en oversikt over relevante publiserte vitenskapelige studier og oversiktsartikler om akne og lys- og laserbehandling, for deretter å gi en vurdering av hvilken plass slike behandlingsformer har ved acne vulgaris og sammenligne dem med konvensjonelle behandlingsformer.

**Metode:** Jeg har brukt publiserte studier og oversiktsartikler identifisert ved ikke-systematisk søk på Pubmed, Cochrane Library, Embase og Google, samt lærebøker i dermatologi,. Søkeordene har vært blant annet: *acne, PDT, ALA, laser dermatology, laser and light treatment, photodermatology og new treatments for acne.*

**Resultater:** Det foreligger få kliniske studier om bruk av fotodynamisk behandling og andre lysbaserte behandlingsformer mot akne, og studiene er av varierende kvalitet. Randomiserte kontrollerte studier ble inkludert og ukontrollerte studier ekskludert. Oppfølgingsperioden i studiene er oftest fra 4 til 12 uker, og deltakertallet er oftest under 100. Manglende data vedrørende langtidsresultater og lave deltakertall gjør det vanskelig å vurdere hvor effektive behandlingsformene er. Enkelte studier tyder på at behandlingsformene kan forbedre sykdomstilstanden, men de ser ikke ut til å ha potensial til å kurere akne. Behandlingsresultater ligger på omtrent samme nivå som ved konvensjonell behandling. Fordelene med fotodynamisk terapi og laser er at metodene ikke er invasive, at ikke må brukes daglig, at behandlingstiden er kort, og at man kan behandle aktive lesjoner og cicatricer samtidig. For å få et tilfredsstillende resultat trengs vanligvis gjentatte behandlinger. Bruken av fotodynamisk terapi og laser i behandlingen av akne er fortsatt i utviklingsfasen.

**Konklusjon:** Fotodynamisk terapi og laser er trygge behandlingsformer mot akne. De kan gi nytt håp til pasienter der konvensjonell behandling ikke har gitt tilfredsstillende resultater eller har medført store bivirkninger.

# 1. Innledning

Akne er en kronisk inflammatorisk talgkjertelsykdom som rammer svært mange, uavhengig av etnisitet, på et eller annet tidspunkt i livet. Ordet akne er avledet fra det greske ordet akme som betyr høyeste topp (1). Aknepasienter står for en stor andel av dermatologiske konsultasjoner.

Akne er en multifaktoriell sykdom hvor en kombinasjon av hyperkeratose, seboré, bakterieproliferasjon og inflammasjon er ansvarlig for utviklingen av lesjoner. Lesjonene finnes oftere i ansiktet enn på de andre seborroiske områdene (= hudområder med særlig mange talgkjertler), noe som fra en estetisk synsvinkel er ugunstig. Talgkjertler finnes over hele kroppen, bortsett fra i håndflater, fotsåler, fotrygger og underleppe. De produserer sebum (talg) fra rett etter fødselen, noe som kan føre til såkalt babyakne. Talgproduksjonen opphører i barneårene, da kjertlene er små, men talgkjertlene vokser deretter og blir aktive noen år før puberteten (2, 3).

I og med at nesten alle ungdommer rammes av akne, kan man kanskje anse tilstanden for å være en naturlig fysiologisk prosess fremfor en sykdom. Funksjonen til denne fysiologiske prosessen er uklar. En hypotese innen sosiobiologi er at akne skal hemme reproduksjon før den prefrontale cortex er fullt utviklet. Hukommelse, språk, dømmekraft, problemløsning, planlegging, kontroll av emosjoner, målrettet aktivitet og evne til å reagere rask ved fare er egenskaper knyttet til denne delen av hjernen. Prefrontal cortex er ikke ferdig utviklet før i begynnelsen av 20-årene, som også er tiden da akne ofte forsvinner (4).

Fysiologiske trekk som en muskuløs overkropp hos menn, store bryster hos kvinner og pen hud oppfattes som attraktivt. Egenskapene indikerer gode gener, levedyktighet og reproduksjonspotensial. Aknelesjoner kan signalisere mindre gode gener og usunnhet. Akne rammer primært talgkjertler som er mest synlige, det vil si i ansikt og på overkropp. Formålet kan være å holde seksuelle partnere unna til man er emosjonelt, intellektuelt og fysisk i stand til å ta seg av et barn. Det faktum at akne ofte fører til sosial isolasjon, gjør seksuell aktivitet mindre sannsynlig. Ved å utsette den seksuelle debuten blir den totale lengden på reproduksjonsperioden kortere, men dette oppveies med at flere avkom overlever fordi man er bedre rustet til å ta seg av dem (4).

Intensiteten av akne varierer fra noen få komedoner til inflammatorisk arrdannende akne. Menn rammes i snitt hardere enn kvinner, og personer med lys hud rammes oftere enn dem med mørkere hud (5). Alvorlighetsgraden strekker seg fra komedoner via papuløs og papulopustuløs akne til nodulocystisk akne, acne conglobata og acne fulminans.

Det finnes ulike graderingssystemer for akne, blant annet *Leeds-systemet*, *Global Acne Grading System*, *Comprehensive Acne Severity Scale* og systemer som vurderer livskvaliteten til aknepasienter. *Leeds-systemet* anvender en skala fra null til ti. Tallverdien null betyr at man er aknefri eller knapt har synlige lesjoner. De verste lesjonene, slik som noduli og cyster, får de høyeste verdiene. *Global Acne Grading System* gir hver lesjon en tallverdi og verdiene summeres deretter for å gi en totalvurdering. *Comprehensive Acne Severity Scale* evaluerer akne i ansikt, bryst og rygg hver for seg. Hver region får en tallverdi mellom null og fem; null betyr at man er aknefri eller knapt har synlige lesjoner og fem innebærer inflammatorisk akne. *Cardiff Acne Disability Index* vurderer livskvaliteten til aknepasienter ved å stille spørsmål om blant annet problemer med å fungere i arbeidslivet, psykiske forhold og relasjoner til andre mennesker (6).

Det er ikke definert noen ”gullstandard” for hvilket av systemene som brukes; mange av dem er tungvinte å bruke og ingen er fullgode. Begrepet ”alvorlighetsgrad” har antakelig ulik betydning for en kliniker og en pasient. Klinikeren bedømmer gjerne alvorlighetsgraden ut i fra antall lesjoner, type lesjoner, arr og mangelfull respons på behandling, mens pasienten i tillegg synes at smerte, sosiale vanskeligheter og psykiske problemer er viktige aspekter.

Det finnes mange effektive behandlingsformer mot akne, både i form av lokalbehandling (kremer, lotion etc) og systemisk behandling (tabletter). Dagens behandlingsformer kan holde sykdommen under rimelig god kontroll, men de fleste av dem må brukes kontinuerlig over lang tid og kan ha plagsomme bivirkninger.

Det finnes likevel mange eksempler på pasienter som har prøvd ”alt” uten å bli bra. En del pasienter opplever at konvensjonell behandling ikke gir resultater som samsvarer med deres forventninger, og blir frustrert siden de ikke blir kvitt sine hudproblemer. Det tar ofte lang tid før behandlingseffekten inntreffer, og man må være disiplinert for å gjennomføre en lang behandling. Isotretinoin, som er det ”sterkeste” preparatet mot akne, ble utviklet på 1970-

tallet og introdusert som behandling tidlig på 1980-tallet (7). Siden den gang har det ikke kommet preparater som kan gi lignende resultater, og andre, mer konvensjonelle behandlingsformer er fortsatt ”gullstandarden”.

I begynnelsen av 1990-årene ble ulike lysbaserte behandlingsmetoder, for eksempel fotodynamisk terapi (PDT), laser og intenst pulserende lys (IPL) utprøvd i behandling av akne. Særlig har fotodynamisk terapi med aminolevulinsyre, såkalt ALA-PDT, vist lovende resultater. Jeg vil i denne oppgaven se nærmere på hvor effektiv denne og andre lysbaserte behandlingsformer er ved akne, og om de kan ha potensial til å kurere akne.



## 2. Metode

Jeg har brukt publiserte studier og oversiktsartikler identifisert ved ikke-systematisk søk på Pubmed, Cochrane Library, Embase og Google, samt lærebøker i dermatologi. Søkeordene har blant annet vært: *acne, PDT, ALA, laser dermatology, laser and light treatment, photodermatology* og *new treatments for acne*. 42 studier og oversiktsartikler fra velrenommerte tidsskrifter etter 1978 er brukt for å besvare problemstillingen. Referanselister ble lest for å finne ytterligere relevant materiale. Jeg har forsøkt å gjøre et så bredt søk som mulig for å identifisere kontrollerte kliniske studier og artikler, som i størst mulig grad omtaler fotodynamisk terapi og laser i behandlingen av akne. Artikler som ikke var på engelsk, tysk, norsk, dansk eller svensk ble ekskludert. Artikler ble selektert etter en grundig gjennomlesning av sammendragene, materiale og metode. Randomiserte kontrollerte studier med flest mulig deltakere, dvs. mellom 10 og 100, ble inkludert. Studier om enkeltkasus og ukontrollerte studier ble ekskludert.

### 3. Talgkjertler og sebum

Talgkjertlene, *glandulae sebaceae*, er invaginasjoner av epidermis i dermis. De ligger ved siden av hårfolliklene og har ofte samme utførselsgang, idet de tømmer seg i hårfolliklenes øverste del. Til sammen danner talgkjertel, hårfollikkel, hår og svettekjertel en såkalt pilosebaceøs enhet. Follikkelen er kledd av flerlaget plateepitel som består av keratinocytter. En talgkjertel består av to celletyper: sebocytter som produserer sebum og keratinocytter som kler utførselsgangen (2, 3).

Sebum betyr fett eller talg (1) og er et lipidholdig sekret som inneholder frie fettsyrer, voks- og sterolestere, triglyserider, squalener og immunglobulin A. Sebum produseres kontinuerlig og frigjøres ved holokrin sekresjon fra cellene i talgkjertelen, sebocytterne, til follikkelkanalen. Holokrin sekresjon betyr at sebocytterne ødelegges når sebum frigjøres. Nye sebocytter dannes basalt i talgkjertelen og erstatter dem som forsvinner. Basale sebocytter inneholder ikke lipider, men de begynner å produsere lipider, som akkumuleres i dråper intracellulært, under differensieringsprosessen på vei oppover i talgkjertelen. Fullt differensierte sebocytter inneholder bare lipider og har kvittet seg med alle andre cellulære bestanddeler (2, 3, 8).

Sebum er næring for mikroorganismer som koloniserer folliklene, blant annet *Malassezia* spp., *Staphylococcus epidermidis* og *Propionibacterium* spp. Uten sebum kan ikke bakterien *P. acnes*, som er en av årsakene til akne, proliferere. Men høy sebumkonsentrasjon alene er ikke i stand til å indusere akne fordi også andre faktorer inngår i patogenesen. Androgener stimulerer sebumproduksjon og vekst av talgkjertler i puberteten. Derfor stiger også *P. acnes*-konsentrasjonen på huden fra  $<10/\text{cm}^2$  prepubertalt til ca  $100/\text{cm}^2$ . Konsentrasjonen er høyere hos aknepasienter, men henger ikke sammen med sykdommens alvorlighetsgrad (9).

Pasienter med akne har større talgkjertler enn normalt. Disse produserer mer sebum enn hos personer uten akne, men sammensetningen av talget er lik hos begge grupper.

Talgproduksjonen er på topp midt i tenårene, men blir mindre med alderen fordi nivået av sirkulerende androgener går ned (3).

Talgets funksjon er ikke 100 % klarlagt, men man tror at det har en temperaturregulerende rolle ved å medvirke til at regn avstøtes fra huden i kulde, og ved å retinere svette i varmt vær.

Når det er varmt, senkes overflatespenningen til svettedråpene ved hjelp av sebum. Dette gjør at dannes et svettelag på huden istedenfor svettedråper. Sebum er altså en surfaktant som forhindrer formasjon av svettedråper, og derfor tillates varmetap ved evaporasjon. Hvis svettedråper renner av huden, inntreffer kun dehydrering, men intet varmetap.

Hos nakne mennesker som går på to, er særlig ansikt, nakke, skuldre, bryst og rygg utsatt for vind og vær. At talgkjertlene er spesielt velutviklet i disse seborroiske områdene er hensiktsmessig: For våre forfedre som jaktet på savannene og generelt for alle som er fysisk aktive i varmt vær, er evaporasjon en viktig avkjølingsmekanisme. Når det er vått og kaldt, endres sebumkomposisjonen, og regndråper drypper fra huden slik at varmetapet minimeres (10).

Videre "smører" sebum huden og håret, og har dermed en impregneringsfunksjon som gjør huden vanntett. Hos dyr holder sebum pelsen vanntett og smidig, og det har vært hevdet at sekretet kan ha hatt en lignende funksjon hos mennesket tidlig i evolusjonen, da vi hadde mer hår enn i dag. Sebum har også en forsvarsrolle mot inntrengende mikroorganismer siden det inneholder immunglobulin A (3, 11).

## 4. Akne

### 4.1 Patogenese

Patogenesen ved akne omfatter hyperkeratinisering, seboré, bakterieproliferasjon og inflammasjon. De fire elementene henger nøye sammen (fig 1).

#### Hyperkeratinisering

Epitelceller dannes fra stamceller i stratum basale og vandrer oppover gjennom epidermis. Under vandringen gjennomgår cellene en rekke modifikasjoner før de til slutt ender som kjerneløse celler (hornceller) i stratum corneum. Man bruker betegnelsen keratinisering om de biokjemiske og morfologiske endringene i cellene (8). Endret eller forstyrret keratinisering av epitelet som kler follikkelen, kalles hyperkeratose og medfører trange utførselsganger i follikkelen, eventuelt også komplett obstruksjon av poreåpningen – det dannes en ”kork” i poreåpningen. Hyperkeratose fører til dannelse av komedoner fordi follikkelepitelet, det vil si keratinocytene, ikke avstøtes enkeltvis, men som større flak (2,3).

Grunnen til at keratinocytene danner flak er at de er mer klebrige enn normalt, og at det er androgen- og IL-1-stimulert hyperproliferasjon av keratinocytter. Proliferasjonsraten er ca 4-5 ganger høyere enn i normal hud. Dette resulterer i akkumulasjon av keratinocytter og sebum, med tilstopping og dilatasjon av follikkelkanalen. Normale keratinocytter danner et sammenhengende lag inn mot follikkelkanalen. Produksjonsraten er lavere og keratinocytene er små og mindre klebrige. De avstøtes inn i follikkelkanalen og kommer ut på hudoverflaten sammen med sebum. Når sebum nedbrytes av bakterielle lipaser, dannes frie fettsyrer med komedogen effekt. Follikulær hyperkeratinisering og komedondannelse er regnet for å være det første trinnet i aknegenesen (2, 3, 12).

Komedoner kan utvikle seg til inflammatoriske lesjoner som for eksempel papler, pustler, cyster og noduli. Hvis tilstoppingen av follikkelkanalen skjer nær hudoverflaten, det vil si i acrofundibulum, blir lesjonen mindre alvorlig enn hvis kanalen okkluderes i infrainfundibulum. Dype okklusjoner er smertefulle og etterlater ofte arr. Superfisielle lesjoner har derfor bedre prognose enn dype, så sant man ikke klemmer eller klorer dem i stykker (11, 13).

## Seboré

Økt produksjon av sebum, seboré, gjør at det dannes komedoner. Testosteron er et androgent hormon som produseres i testiklene og ovariene. Adrenokortikotropt hormon, ACTH, produseres i hypofysen og stimulerer binyrene til å produsere androgener: dehydroepiandrosteron dannes i binyrene og omdannes til testosteron. Testosteron omdannes i målorganene til dihydrotestosteron (DHT) ved hjelp av enzymet  $5\alpha$ -reduktase. Omdanningen går raskere hos aknepasienter enn hos personer uten akne og enzymaktiviteten er større i hudområder som typisk affiseres av akne. Både testosteron og DHT bindes til androgenreseptorer på sebocytter, men DHT har større affinitet. Dette stimulerer talgkjertelvekst, aktivitet og proliferasjon av sebocytter.

De fleste aknepasienter har høyere sebumproduksjon enn normalt. Dette skaper et miljø som *P. acnes* trives i og bakterien prolifererer. Jo mer sebum som produseres, desto flere bakterier finnes i folliklene. Bortsett fra androgener og retinoider er det uklart hvilke mekanismer som regulerer produksjonen (3, 11, 13).

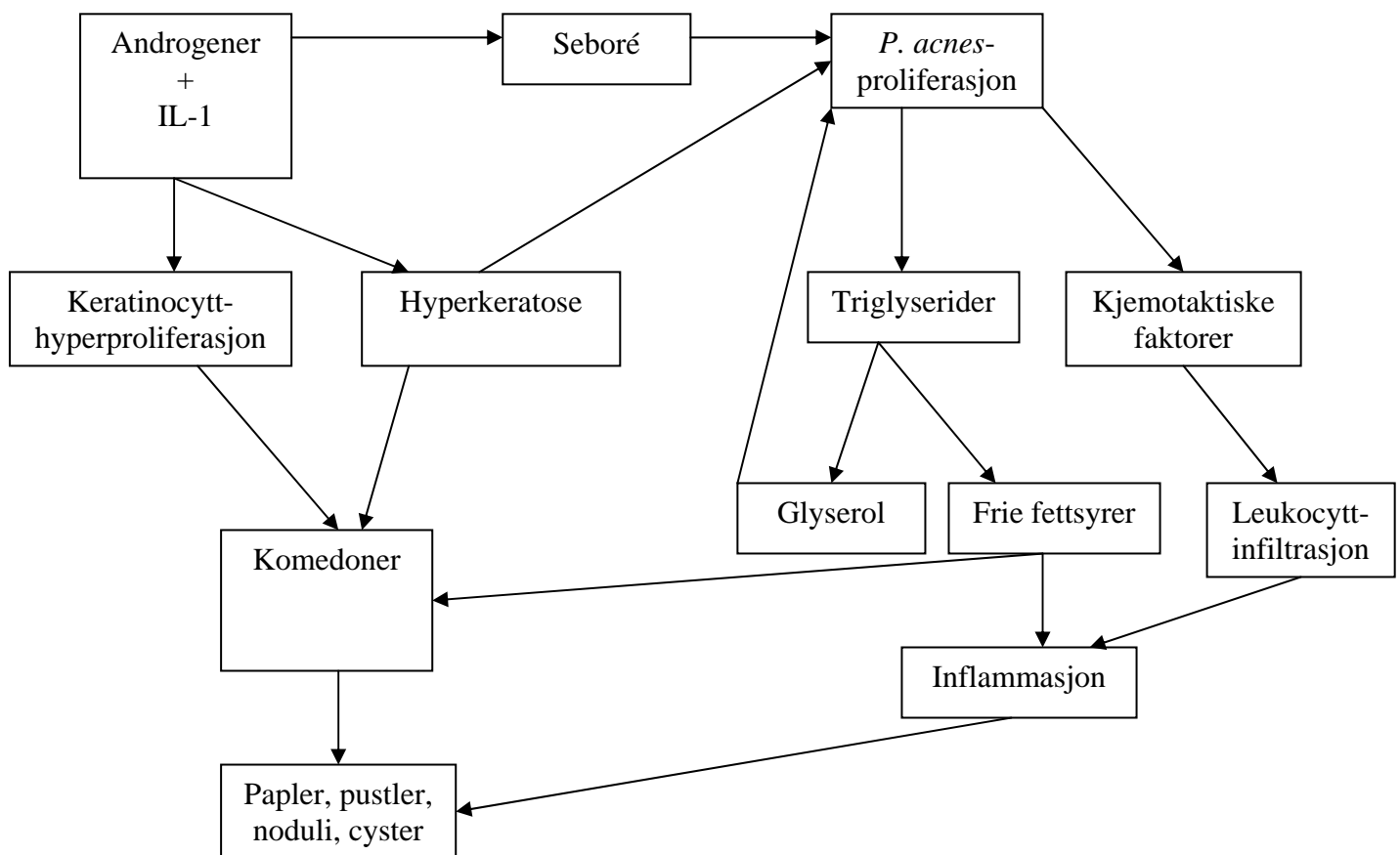
## Bakterieproliferasjon

Proliferasjon av den Gram-positive, anaerobe stavbakterien *Propionibacterium acnes* skjer når 1) det dannes en plugg som hindrer oksygen å trenge ned i follikkelkanalen og det etableres et anaerobt miljø, og 2) det foreligger seboré med oppsamling av sebum i follikkelen. Verken bakterien eller dens stoffskifteprodukter kommer ut på hudoverflaten. Det oppstår da en inflammasjon i talgkjertelen, som hovner opp og blir rød. Når akkumulasjon av disse produktene når toksiske nivåer, skades follikkelveggen, og det igangsettes en inflammatorisk respons.

*P. acnes* finnes dypt nede i follikkelen sammen med *P. granulosum* og *P. parvum*. Bakterien danner komponenter med inflammatorisk virkning, for eksempel lipaser, proteaser, hyaluronidase, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$  og kjemotaktiske faktorer. Lipaser bryter ned triglyserider i sebum til glyserol og frie fettsyrer. Glyserol er vekstfaktor for bakterier, mens de frie fettsyrer har inflammatorisk og komedogen effekt. I bakteriens cellevegg finnes et antigen som antipropionibacterium-antistoffer kan binde seg til. Dette fører til aktivering av komplementsystemet og dermed en forsterket inflammatorisk respons (3, 11, 13-15).

## Inflammasjon

Kjemotaktiske faktorer tiltrekker nøytrofile granulocytter, monocytter og lymfocytter til follikkelveggen. Når *P. acnes* binder seg til disse leukocytene via Toll-reseptorer, stimuleres de til å produsere inflammatoriske cytokiner (IL-1, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ) og lipaser som svekker follikkelveggen. Veggen kan rumpere med frigivelse av follikkelinnholdet, blant annet sebum, keratin og frie fettsyrer, til dermis. Hvite blodceller strømmer inn i follikkelen, og resulterer i inflammatoriske aknelesjoner: Huden blir rød, hoven og øm. Rumpert follikkelvegg er altså ensbetydende med inflammatorisk akne. Når de hvite blodcellene etter noen dager migrerer opp mot hudoverflaten dannes en pustel (2, 15, 16).



**Figur 1** Sammenheng mellom de ulike faktorene i akne-patogenesen

## 4.2 Epidemiologi

Akne rammer mellom 70% og 96% av befolkningen, hyppigst i alderen 15-25 år (17).

Sykdomsaktiviteten er størst hos jenter i alderen 15-17 år og hos gutter i alderen 17-19 år. I en

stor epidemiologisk studie i USA hadde 80% av de undersøkte i alderen 11-30 år akne med varierende alvorlighetsgrad (18).

Akne er i stor grad arvelig betinget og affiserer predisponerte individer når sebumproduksjonen øker, men det er ikke identifisert gener som er ansvarlige for sykdomsutviklingen. Personer med førstegradsslektninger som har hatt akne, har større sannsynlighet for selv å få sykdommen, sammenlignet med personer som ikke er genetisk disponerte. En familiær historie med akne er dessuten assosiert med alvorlig og terapieresistent akne (19). I en epidemiologisk studie med 913 personer i alderen 11-18 år hadde 16% av fedrene, 25% av mødrene og 68% av søsknene i akne-gruppen hatt akne (20). I gruppen uten akne var de tilsvarende tallene 8%, 14% og 57%. Selv om førstegradsslektninger har hatt akne, er det ikke sikkert at man selv kommer til å få akne med samme alvorlighetsgrad; det kan til og med hende at man ikke får akne i det hele tatt. Akne som debuterer før puberteten, øker sannsynligheten for å få mer alvorlige lesjoner enn hos dem som får akne under puberteten (21).

Debutalderen er vanligvis rundt pubertet, men kan variere noe i ulike etniske grupper. I en amerikansk studie var gjennomsnittsalderen for debut lavere hos spanskættede personer enn blant dem med asiatisk og afrikansk opprinnelse (5). Prevalensen og antallet alvorlige arrdannende lesjoner var høyest hos de spanskættede. Etter puberteten er sykdomsaktiviteten avtakende, men kan i enkelte tilfeller vedvare helt til 40-årene slik at middelaldrende og eldre personer også kan rammes.

### **4.3 Kliniske uttryksformer**

Sykdomsaktiviteten er størst i de seborroiske hudområdene (3). Man kan inndeles lesjonene i ikke-inflammatoriske og inflammatoriske. Samme pasient kan ha flere typer lesjoner, for eksempel papulopustuløs og nodulocystisk akne (2, 11).

#### *4.3.1 Ikke-inflammatorisk lesjoner*

*Komedoner* er forstørrede, dilaterte og tilstoppede hårporeer. En åpen komedon, eller hudorm (på engelsk "blackhead"), har delvis bevart åpningen mot hudoverflaten. Åpningen tillater sebum, bakterier og døde hudceller å komme ut på overflaten og i kontakt med oksygen. Deretter oksideres tyrosin, sebum og døde hudceller, og komedonen blir mørk fordi

oksidasjonsprosessen medfører at det dannes melanin. Den mørke fargen er ikke et tegn på urenslighet. En lukket komedon (på engelsk "whitehead") har ingen åpning mot hudoverflaten, fordi hårfollikkelen er tilstoppet av sebum og døde hudceller. Ved ruptur av en lukket komedon inntreer en inflammatorisk respons, fordi immunsystemet reagerer på *P. acnes* (22-5). En komedon er altså forstadium til inflammatorisk akne.

#### 4.3.2 Inflammatoriske lesjoner

*Papler* er den mildeste formen for inflammatorisk akne og er små, ømme og røde. Morfologisk er de kuppelformete eller uregelmessigformete hevelser som er mindre enn 5 mm i diameter. De inneholder ikke puss eller pussliknende væske. Papler dannes etter en ruptur av follikkelveggen rett under hudoverflaten og kan oppfattes å være en mellomting av ikke-inflammatorisk og inflammatorisk akne (22-24).

*Pustler* er "blærer" i epidermis og/eller dermis med pussliknende innhold, det vil si halvkuleformete hevelser mindre enn 5 mm i diameter. De har et gulhvitt område sentralt som er omgitt av en erytematøs sone. Pustler skyldes ruptur av follikkelveggen rett under hudoverflaten, og infiltrasjon av hvite blodceller (22-24).

*Cyster* ligger dypere i huden. De er forårsaket av follikkelveggruptur dypt under hudoverflaten. Sebum, døde hudceller og bakterier, det vil si puss, spres til dermis. Det skjer en immunrespons og materialet innkapsles av en membran. Smertefulle, væskefylte blærer av varierende størrelse. Cyster ødelegger vevet og etterlater seg vanligvis arr (22-24).

*Noduli* er dyptliggende lesjoner som skyldes ruptur av follikkelveggen langt under hudoverflaten. Follikkelinnholdet (sebum, døde hudceller og bakterier) tømmes i dermis, og en inflammatorisk reaksjon settes i gang. Dette resulterer i at det dannes smertefulle lesjoner. Morfologisk er disse lesjonene kuppelformete eller uregelmessigformete og har en diameter over 5 mm. Noduli har en tendens til å vedvare lenge før de forsvinner. De gir vevsødeleggelse og etterlater seg som regel arr (22, 24).

Jo dypere ned i hudoverflaten inflammasjonen er, desto mer alvorlig blir lesjonen. Således er en papel mer alvorlig enn en pustel, og en cyste er mer alvorlig enn en papel. Pussfylte lesjoner som tømmer seg på hudoverflaten gir færre komplikasjoner enn dem som tømmer seg subkutant. En tilhelet lesjon etterlater seg en fargerforandring i form av en *makel*. En makel er



en avgrenset forandring i huden som kan være permanent. Den ligger i nivå med hudoverflaten, det vil si at den verken hever seg over eller trenger ned under hudoverflaten (26, 27).

#### 4.4 Alvorlige akneformer

*Acne conglobata* er en meget alvorlig aknetype som er hyppigere hos gutter/menn. Lesjonene består av en blanding av papler, pustler, cyster og abscesser som konfluerer med hverandre subkutant. Ubehandlet er dype atrofiske eller keloide arr ofte resultatet. Predileksjonsstedene er ansikt, bryst, rygg og setere regionen (22-24).

*Acne fulminans* er en akutt debut av akne conglobata, som gjerne rammer unge menn. Lesjonene gir ofte ulcerasjoner. I tillegg til kutane symptomer, finnes også systemiske symptomer, blant annet artralgi, myalgi, vekttap og feber (11, 22-24).

#### 4.5 Cicatricer

Arr, eller cicatricer, er en velkjent og skjemmende sekvele som kan relateres til alvorlighetsgraden av akne, og hvor raskt man starter behandling. Under tilhelingen av aknelesjoner skades huden, og det dannes arr fordi hudens normale struktur ikke har blitt regenerert, men erstattet av fibrose; man kan gjerne si at reparasjonsprosessen ikke har vært 100% vellykket. Det finnes i hovedsak to typer arr: hypertrofiske og keloide arr, det vil si eksessiv kollagenproduksjon, og atrofiske arr som karakteriseres av vevstap. Aτροφiske arr er hyppigst og fremstår som nedsenkninger i huden av noe varierende dybde og morfologi (3).

Til en viss grad er det mulig å utbedre cicatricer, men arrbehandling er vanskelig og man er vanligvis ikke i stand til å gjenopprette hudens tidligere friske utseende. Dermabrasjon (*derma* = hud, *abratio* = avskrapning), som innebærer fjerning av arrvev i epidermis og øvre deler av dermis, brukes for å behandle arr. Det finnes flere prinsipper for å oppnå dermabrasjon, blant annet mikrodermabrasjon og kjemisk peeling, som har vært anvendt lenge, og mer moderne metoder som laserdermabrasjon. Ved mikrodermabrasjon brukes en roterende børste som ”sliper” bort huden ved hjelp av aluminiumoksidkrystaller. Det inntreffer eksfoliering av stratum corneum, og døde hudceller suges deretter bort. Grunnen til at det heter *mikrodermabrasjon* er at kun superfisielle hudceller fjernes, mens dermale celler blir værende. Kjemisk peeling anvender ulike syrer for å eksfoliere stratum corneum. En laser varmer opp huden, og dette

medfører avstøtning av epidermale og dermale celler (omtales nærmere senere). Resultatet man etterstreber er at arrene skal bli mindre iøynefallende (7, 11).

#### **4.6 Psykiske aspekter**

Akne er vanligvis selvbegrensende, men kan etterlate seg permanente fysiske og psykiske arr. Dette skjer ofte når man bagatelliserer tilstanden fordi man anser den for å være en naturlig del av oppveksten, eller på grunn av uvitenhet og at man unnlater å oppsøke medisinsk hjelp. Selv om den aktive sykdomsprosessen opphører hos de fleste, etterlater den ofte arr, som kan frembringe negative følelser. Det er veldig forskjellig hvordan pasienter takler sykdommen sin. Noen kan være hardt rammet uten å bli negativt affisert på det psykiske plan, mens for andre er selv den minste kvise verdens undergang. Som ved andre kroniske sykdommer, gjennomgår pasienter med akne en psykologisk omstilling. Denne gjør dem bedre i stand til å mestre sykdommen og akseptere sitt nye selvbilde. Jo lengre noen har en sykdom, desto lettere blir det å leve med den. Det er viktig at man ikke lar sykdommen dominere ens liv.

Akne viser periodevis fluktuasjoner: Sykdomsaktiviteten går hos mange ned i sommermånedene, men tiltar igjen utpå høsten. Mange føler de mister kontroll og blir engstelige fordi de ikke vet når, og eventuelt om deres sykdomsbilde kommer til å bli verre (28). Av og til er det mulig å identifisere faktorer i miljøet, for eksempel mat, kosmetiske produkter og stress, som kan forverre sykdommen, men oftest er svingingene så tilfeldige at man ikke har noen innflytelse på dem. For personer med et utseende som avviker fra ”normalen”, kan det være flaut og frustrerende å gå ut blant folk. Man kan mer eller mindre riktig føle at man blir beglodd, høre stygge kommentarer eller få spørsmål om sin tilstand. Å lære seg og takle andres reaksjoner kan være utfordrende.

Pasienter kan føle at sykdommen gjør dem så lite attraktive at de ikke orker å gå på skole eller jobb. Depresjon, usikkerhet, sinne, problemer med å inngå nære relasjoner, karrieremessige vanskeligheter, redefinering eller oppgivelse av personlige mål, sosial isolasjon og til og med selvmord forekommer. At tenårene er en periode i livet assosiert med sosial usikkerhet, gjør ikke situasjonen bedre. Å ha en partner, venner, kolleger er som oftest en god støtte, men kan også medføre vanskeligheter. Personer som plutselig rammes av akne kan trenge en bekreftelse på at de fortsatt er ”ønsket” av partner, venner eller på arbeidsplassen (28). Blir en sett på slik som før, eller blir en tildelt en ny identitet av samfunnet? Man kan oppleve det

som frustrerende hvis man er den eneste som er rammet, mens ”alle andre” har fin hud. Ved å starte behandling tidlig kan man minimere uønskede konsekvenser og derved bedre pasientens selvbilde. Samtale med psykiater eller psykolog kan hjelpe pasienter å styrke mestringsevnen.

## 5. Etablerte behandlingsmetoder

Målet for all behandling er at pasienten skal bli bra. Eksisterende lesjoner skal tilhele og dannelsen nye lesjoner og arr skal forhindres. Behandlingen må rette seg mot faktorene som inngår i patogenesen og samtidig ha så få bivirkninger som mulig. Hva slags behandling man velger, er blant annet avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad. Her kommer en oversikt over tilgjengelige behandlingsmetoder og deres virkningsmekanisme, effekt og bivirkninger.

### 5.5.1 Eliminasjon av utløsende faktorer

Det er ikke bevist at inntak av visse matvarer er assosiert med akne, men hvis man opplever at sykdommen blusser opp etter å ha spist en spesiell type mat, for eksempel sterk krydret mat eller sjokolade, er det tilrådelig å slutte å spise denne type mat. Det er hevdet at mat med høy glykemisk indeks (GI) kan være en medvirkende årsak til akne. Høy GI gir hyperinsulinemi, og insulin fører til frigjøring av IGF-1. IGF-1 stimulerer den pilosebaceøse enheten med hyperkeratose som resultat (29). En studie har vist at en diett med lav GI, førte til en reduksjon av antall akne-lesjoner (30). Det trengs mer dokumentasjon før man anbefaler pasienter å legge om kostholdet.

En lang rekke medikamenter kan indusere eller forverre akne, blant annet glukokortikoider, litium og epilepsipreparater (26). Seponer medikament eller reduser dose hvis dette er forsvarlig.

Bruk av for mye sminke eller fete fuktighetskremer kan plugge igjen poreåpningene (26, 31).

En studie har vist at akne forekommer hyppigere hos røykere (32).

Enkelte opplever at stress fører oppblussing eller forverring. Stress stimulerer binyrene til å produsere stresshormonet kortisol. Man kan tenke seg at kortisol på en eller annen måte kan interagere med talgkjertlene og bidra til å indusere akne. Per dags dato finnes det lite dokumentasjon for dette.

Overdreven vask med alkaliske såper ødelegger hudens lipidbarriere, som er med på å bekjempe på mikroorganismer, deriblant *P. acnes*. Hudens naturlige pH-verdi (ca 5,5) øker

mot alkaliske verdier. Dette resulterer i at bakterier, som ikke ville vært i stand til å overleve under normale pH-forhold, nå prolifererer. Derfor anbefales bruk av såpefrie hudpleieprodukter som bevarer en naturlig pH-verdi (33). Overflaterensing med såpe og vann har relativt liten effekt mot akne på grunn av minimal virkning i den pilosebaceøse enhet (31). Eksessiv hygiene kan medføre at lokalpreparater føles mer hudirriterende, og gjør det dessuten lettere for irriterende agens å penetrere fordi man vasker bort en naturlig infeksjonsbarriere (33). Dessuten blir huden tørr. En tørr hud ”ønsker” å gjenvinne fuktigheten raskest mulig, og dette skjer ved at sebumproduksjonen øker kraftig. Man er dermed inne i en ond sirkel (34).

### 5.5.2 Lokalbehandling

*Benzoylperoksid* absorberes gjennom stratum corneum og oppkonsentreres i folliklene. Benzoylperoksid har antibakteriell virkning på *P. acnes*. Dannelse av fritt oksygen fører til oksidasjon av viktige bakterielle proteiner, og det etableres et aerobt miljø i folliklene som den anaerobe *P. acnes* ikke kan overleve i. Benzoylperoksid reduserer produksjon av frie fettsyrer, som har komedogen og inflammatorisk effekt, ved å forhindre at bakterielle lipaser bryter ned sebum. Preparatet virker også komedolytisk ved å løse opp sammenklebde keratinocytter (11, 13).

*Hydroxysyrer (salisylsyre og glykolsyre)* penetrerer stratum corneum, går ned i folliklene og har komedolytisk effekt. Klebrigheten mellom keratinocytter reduseres, keratinocytene avstøtes enkeltvis og ikke som store follikkeltilstoppende flak. Fører til eksfoliasjon av stratum corneum (2, 11, 13).

*Lokale antibiotika* egner seg ved mildere aknetyper og brukes enten alene eller i kombinasjon med annen behandling. Antibiotika oppkonsentreres i folliklene. Slik lokalbehandlingen vil ikke gi gastrointestinale bivirkninger, og risikoen for interaksjon med andre medikamenter er minimal, men midlene egner seg ikke så godt hvis store hudområder skal behandles (11, 13).

*Retinoider* er en samlebetegnelse på A-vitamin og lignende syntetiske substanser som binder seg til retinoidreseptorer lokalisert i cellekjernen. Når de har bundet seg til kjernereseptoren, virker de som transkripsjonsfaktorer og regulerer transkripsjon av gener som styrer celleproliferasjon, differensiering og apoptose. Abnorm keratinisering (hyperkeratinisering) og follikkelokklusjon forebygges, fordi retinoider normaliserer follikkelepitelets modning og

deskvamasjon. Retinoider motvirker komedondannelse, forhindrer at keratinocytter kleber seg sammen, fører til økt utskiftning av follikkelepitel og har komedolytisk og antiinflammatorisk effekt (11, 13).

#### 5.5.3 Systemisk behandling

*Perorale antibiotika*, blant annet tetracyclin og erytromycin, kan være effektive.

Behandlingen må være langvarig og er ofte assosiert med bivirkninger som gastrointestinale problemer, allergiske reaksjoner, fotosensibilisering og vaginitt. De eksakte virkningsmekanismene er ukjente, men følgende har vært foreslått: Perorale antibiotika reduserer *P. acnes*-konsentrasjon i folliklene ved å inhibere bakteriens proteinsyntese. Når *P. acnes* vokser, produseres lipaser og mediatorer som har kjemotaktisk virkning på nøytrofile granulocytter, monocytter og lymfocytter. På denne måten har antibiotika antiinflammatorisk effekt (15).

Resistensgener overføres mellom bakteriene, og resistente *P. acnes*-stammer er et økende problem assosiert med antibiotikabehandling. For å opprettholde effekten er det nødvendig å bruke antibiotika over lengre tid. Dette bidrar til resistens. Man bør derfor ikke overforbruke antibiotika i lange perioder og unngå monoterapi med samme antibiotikum og kombinere behandlingen med benzoylperoksid (11, 13). To studier tyder på at langtidsbruk av systemiske antibiotika kan være assosiert med brystkreft og økt risiko for luftveisinfeksjoner (35, 36).

*Isotretinoin*, et A-vitaminderivat, er det mest potente midlet mot akne. Isotretinoin påvirker alle faktorene som er involvert i akne. Sebumproduksjon og talgkjertelvolum reduseres. Sebumproduksjon nedsettes opptil 90%, fordi isotretinoin hemmer sebocyttenes celledyklus og induserer apoptose av sebocytter. Abnorm keratinisering av folliklene forhindres. Konsentrasjonen av *P. acnes* minker fordi bakterien trenger glyserol, som frigjøres ved hydrolyse av sebum, for å overleve. Preparatet har også antiinflammatorisk virkning (2, 7, 11, 13).

Isotretinoin brukes ved de mest alvorlige akneformene og ved mer moderat akne der annen behandling ikke har hjulpet. Preparatet har vist å hemme arrdannelse. Behandlingstiden strekker seg over 4-5 måneder, og de fleste blir bra etter en slik behandlingsperiode, kun et mindretall trenger ny behandling, ofte de som rammes av nodulocystisk akne i tidlig i tenårene. Mange opplever fortsatt bedring etter avsluttet behandling selv om

sebumproduksjonen øker til sitt opprinnelige nivå. Siden retinoidreseptorer finnes i de fleste organer i kroppen, kan isotretinoin medføre mange bivirkninger; hvorav den mest alvorlige er teratogenisitet (2, 7, 11, 13).

*Visse hormoner* virker inn på talgkjertlenes aktivitet. Androgener, som finnes hos både menn og kvinner, stimulerer talgkjertelens produksjonshastighet. Antiandrogene legemidler kan bare brukes av kvinner og ikke under graviditet. Østrogener reduserer androgenproduksjonen ved å stimulere hypofysen til å skille ut faktorer som virker inhiberende på binyrer og gonader. De regulerer også transkripsjon av gener som bidrar til å redusere talgkjertelenes vekst, størrelse og secernasjon (11). I huden finnes enzymer som trengs for syntese av androgener, for eksempel steroid sulfatase,  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase og  $5\alpha$ -reduktase. Inhibisjon av disse enzymene gir en lavere androgenkonsentrasjon (37).

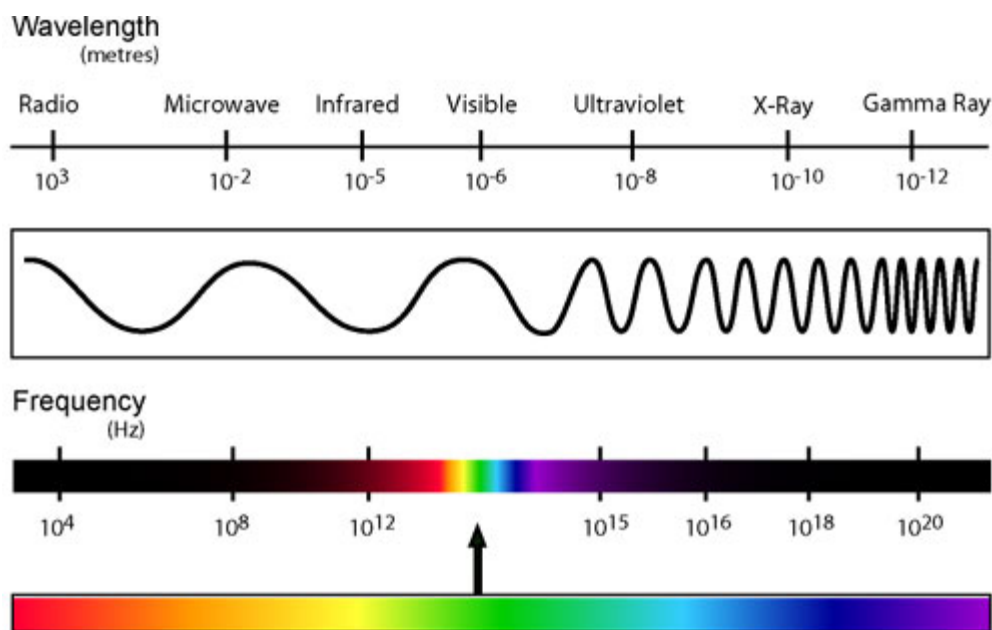
Kortikosteroider er kontraindisert ved akne. Unntak er intralesjonal injeksjon av større noduli og cyster, og peroral prednisolon ved akne fulminans som hemmer ACTH-produksjon. Injeksjon direkte i alvorlige lesjoner fører til smertelindring. Direkte injeksjon fører til at steroider oppkonsentreres i lesjonen, med minimal systemisk absorpsjon og liten risiko for bivirkninger (3, 13).

*Kirurgi* innebærer at man fjerner akneelementene og drenerer cyster og pustler. Kirurgi i form av knivkirurgi har vanligvis ingen plass i behandlingen av akne (11, 13).

## 6. Basal fotobiologi og fototerapi

Det elektromagnetiske spekteret omfatter alle typer elektromagnetisk stråling, bl.a. radiobølger, infrarød stråling, synlig lys, ultrafiolett stråling, røntgenstråling og gammastråling (fig. 2). Elektromagnetisk stråling består av minstedeler som kalles *fotoner*. Noen elektromagnetiske strålingstyper omtales i dagligtale som bølger (radio- og mikrobølger), noen som lys (infrarødt lys og synlig lys) og andre som stråler (UV-, røntgen-, og gammastråler). Forskjellen mellom disse elektromagnetiske strålingstypene er bare at fotonene har ulik energi, frekvens og bølgelengde. Hastigheten på elektromagnetisk stråling er derimot like stor for alle typene, og de flytter seg med lysets hastighet.

Jo mindre bølgelengden er, desto mer energirike/høyfrekvente er fotonene. Fotoner med størst energi/frekvens finner vi i gammastråling, og disse fotonene har samtidig den minste bølgelengden. Dette er den ene ytterligheten i det elektromagnetiske spekteret. Fotoner med minst energi/frekvens finner vi i radiobølger, som har den største bølgelengden. Dette er den andre ytterligheten i det elektromagnetiske spekteret (7).



**Figur 2** Det elektromagnetiske spekteret (38)

De fotonene som kan oppfattes med øyet, finnes i det synlige lyset, og disse omfatter kun en liten del av spekteret, dvs. bølgelengder mellom 400 og 800 nm. Bølgelengden til fotonene



forteller oss hvilken farge lyset har. Ordet *lys* brukes også om stråling som likner lys, selv om den ikke gjør inntrykk på øyet. Både gamma-, røntgen-, ultrafiolett- og infrarød stråling, mikro- og radiobølger består av fotoner på samme måte som det lyset vi ser. Den elektromagnetiske strålingen fra solen består av hele spekteret, fra radiobølger til gammastråling. Imidlertid trenger kun lys med bestemte bølgelengder gjennom atmosfæren; det som slipper igjennom er noe ultrafiolett stråling, synlig lys, litt infrarød stråling og radiobølger (7).

Ultrafiolett stråling og synlig lys er nødvendige for liv på jorden, fremmer produksjonen av vitamin D<sub>3</sub>, gir energi og godt humør i tillegg til en fin hudfarge. UV-stråler øker hjernens produksjon av nevrotransmitteren og hormonet serotonin. Serotonin er vist å gjøre oss mer avbalanserte, mindre nervøse og hjelper mot depresjon (39). Sol har både positive og negative virkninger på huden. Disse kan opptre raskt, for eksempel produksjon av melanin og vitamin D<sub>3</sub> og solforbrenninger. Effekter som opptre over mange år er fotoindusert aldring og hudkreft, som skyldes overdreven og langvarig solesponering. Nyere epidemiologiske studier tyder på at solesponering i riktige doser kan beskytte mot visse interne krefttyper (40).

For at man i det hele tatt skal få en effekt i vevet må lyset først absorberes. Hvis lyset kun reflekteres, spres eller transmitteres gjennom huden uten å bli absorbert, vil ingen fotobiologisk reaksjon kunne finne sted. Når lys treffer epidermis, reflekteres 4-7% av energien; resten trenger inn i huden hvor det enten blir absorbert eller spredd. Et molekyl i huden som kan absorbere visse bølgelengder, kalles en *kromofor*. Hvis lyset bare delvis absorberes av kromoforen, eller hvis absorpsjonen ikke er selektiv for kromoforen, blir effekten upresis (se senere) (11, 41).

En forutsetning for å få en biologisk reaksjon, er at lyspartiklene, fotonene, absorberes selektivt av en ønsket kromofor og ikke bare spres vilkårlig. Korte bølgelengder spres mer enn lange. I epidermis er melanin og cellekjerner de strukturer som primært er ansvarlige for spredningen. Tilsvarende gjelder for kollagenfibre i dermis. En gunstig egenskap ved lys er at det kan absorberes selektivt av strukturer man ønsker å modulere slik at omkringliggende vev ikke skades, ettersom lyset kan passere gjennom huden uten å gi noen effekt før det når målet (11, 41, 42).

Prinsippet for en fotobiologisk reaksjon er følgende: fotonenergi overføres til spesifikke intracellulære molekyler, dette gir cellulære endringer som resulterer i en klinisk respons. Man må vite 1) hvilke bølgelengder som skal brukes: de må nå frem til og bli absorbert av kromoforen, 2) behandlingstiden: bestråler man for lenge er det fare for å skade omkringliggende vev fordi varme spres fra strukturene man behandler, og 3) behandlingsintensiteten: behandlingen må ikke være så sterk at den gir irreversible termale skader, men samtidig potent nok til å gi en klinisk effekt (42, 43).

Eksempler på endogene kromoforer er melanin, DNA, proteiner, porfyrin, hemoglobin og vann. Kromoforer kan også tilføres utenfra, man snakker da om eksogene kromoforer, for eksempel 5-ALA. Noen kromoforer har brede absorpsjonsspektra som dekker mange bølgelengder, mens andre har smalere absorpsjonsspektra. Ved å bruke en strålingskilde som produserer visse bølgelengder, det vil si farger, kan man oppnå presis absorpsjon uten å skade omkringliggende vev. Den biologiske effekten avhenger av strålingskilden, strålingsdosen, bølgelengden og eksponeringstiden (26, 41, 43).

Jo større bølgelengden er, desto dypere ned i huden trenger lyset (gjelder bølgelengder opptil 1 300 nm). Rødt lys, som ligger i intervallet 610-700 nm, trenger lenger ned enn for eksempel blått lys (440-500 nm). Når et foton har blitt absorbert av en kromofor, overføres fotonets energi til huden. En fotobiologisk reaksjon skjer når fotonenergien overføres til molekylært oksygen med produksjon av fritt oksygen som resultat. Fritt oksygen kan reagere med en rekke forskjellige molekyler (11, 41-43).

## **6.1 Ultrafiolett stråling i aknebehandling**

Mange pasienter opplever at de blir bedre om sommeren. Årsaken kan være at ultrafiolett stråling induserer melaninproduksjon slik at erytem blir mindre fremtredende (kamuflerende effekt), at *P. acnes* er en fotosensitiv bakterie, eller at UV-stråling har antiinflammatorisk effekt. En annen medvirkende faktor kan være at folk er mer avslappet fordi de har ferie, og at sollys har euforisk effekt. Hypotesen om at mindre stress gir mindre akne er ikke dokumentert.

I en studie som undersøkte om alvorlighetsgraden av akne varierte med årstidene, ble 1/3 av deltakerne verre på vinteren, 1/3 ble verre på sommeren og 1/3 opplevde ingen forskjell (44).

En forklaring på forverring om sommeren kan være bruk av solkremer med komedogen effekt og at slike kremer tilstopper folliklene. En annen årsak kan være at solindusert fortykkelse av stratum corneum kan obstruere poreåpningen (44). Selv om aknetilstanden ofte forbedres om sommeren, gir UV-stråler ingen langvarig effekt, og lesjonene blusser som regel opp igjen på høsten.

UV-A-stråler (med bølgelengde mellom 320 og 400 nm) fører til bakteriedrap, virker normaliserende på keratinisering av follikkelepitel og reduserer sebumproduksjon. Langvarig UV-A-eksponering er imidlertid ugunstig fordi talgkjertlene forstørres (45). Eksessiv soling anbefales ikke fordi ultrafiolett stråling, særlig UV-B, øker risikoen for å utvikle hudkreft. Huden kan sammenlignes med et taksameter som samler opp all UV-stråling den utsettes for. En eller annen gang må regningen betales i form av for tidlig hudaldning, indusert av UV-A. UV-B-stråler (med bølgelengde mellom 290 og 320 nm) gir solbrenthet.

## **6.2 Fotodynamisk terapi**

Ved fotodynamisk terapi, PDT, brukes en fotosensitiverende substans som enten kan administreres direkte på huden, per oralt, ved injeksjon i lesjonen eller intravenøst (11, 42). Applikasjonsform avhenger blant annet av om substansen er lipofil eller hydrofil, molekylvekt og molekylstørrelse. I realiteten er en fotosensitiverende substans det samme som en eksogen kromofor.

Den fotosensitiverende substansen gjør huden mer mottakelig for lys ved at den akkumuleres i det vevet man ønsker, der den absorberer visse bølgelengder av det elektromagnetiske spektrum. Ved PDT brukes vanligvis bølgelengder >400 nm, det vil si at ultrafiolette stråling (200-400 nm) ikke anvendes (43). Årsaken er at kortere bølgelengder ikke trenger dypt nok ned i huden til å gi effekt eller risiko for å utvikle hudkreft. Hvis oksygen er til stede i vevet som bestråles, dannes vevsødeleggende oksygenradikaler, som for eksempel fritt oksygen (15).

Viktige egenskaper ved en god fotosensitiverende substans er (11):

- Den må kunne trenge selektivt inn i vevet som skal behandles slik at ikke omkringliggende strukturer skades.

- Den må være i stand til å produsere mye fritt oksygen, det vil si ha ”god ”avkastning”, jo mer fritt oksygen en gitt mengde fotosensitiverende substans kan generere, desto bedre er det, fordi dette reduserer mengden man må bruke for å oppnå adekvat effekt.
- Den må elimineres rask (ha kort halveringstid) etter å ha utøvd sin funksjon. Dette er viktig for å forhindre uønskede fotobiologiske reaksjoner, som eventuelt kan inntreffe dersom man senere blir eksponert for bølglengder med skadelige virkninger.

PDT brukes først og fremst i behandlingen av aktinisk keratose og visse former for hudkreft, særlig basalcellekarsinom, men er også forsøkt brukt mot psoriasis, rosacea, vanlige vorter og kutant T-cellelymfom (11, 43). PDT har også vist seg egnet til å behandle akne. 5-aminolevulinsyre, 5-ALA, er et mye anvendt stoff ved PDT fordi det absorberes godt i solskadet aktinisk hud, hudkreftceller og talgkjertler. 5-ALA smøres på behandlingstrengende områder, og man lar dette virke i 1-4 timer før man sender lys med riktig bølglengde mot huden. 5-ALA har så lav molekylvekt at det kan penetrere stratum corneum. Etter å ha penetrert stratum corneum absorberes 5-ALA av celler i det ønskede vevet. 5-ALA er ingen fotosensitiverende substans, men en pro-fotosensitiverende substans som inngår i hudcellenes heme-metabolisme, hvor 5-ALA etter noen tid omdannes til protoporfyrin IX (PpIX), som er et fotoaktivt porfyrinderivat (9, 41, 46).

### 6.2.1 Porfyrin

*P. acnes* er et angrepspunkt for lys og laserbehandling ettersom bakterien produserer porfyrin. Når porfyrin eksponeres for lys, dannes reaktive oksygenmetabolitter som angriper cellemembranen til bakterien og celler i talgkjertelen (9, 46). PpIX akkumuleres i cellene man skal behandle. PpIX og coproporfyrin III produseres av *P. acnes*, som en naturlig del av bakteriens metabolisme, for deretter å lagres i bakterien (41). Dette betyr at man ikke nødvendigvis må tilføre 5-ALA, siden porfyriner også dannes endogent, men bakteriedrap basert på endogene porfyriner er lite effektivt (47). Bruk av 5-ALA kombinert med blått lys ser ut til å gi resultater enn hvis man kun bruker blått lys uten 5-ALA (48). For å forstå dette må man se nærmere på heme-metabolismen:

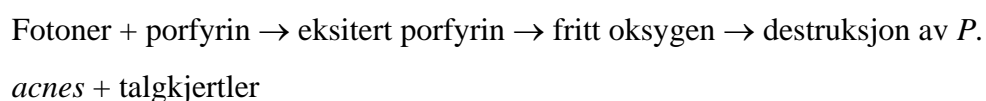
Succinyl CoA og glycin omdannes ved hjelp av enzymet  $\delta$ -aminolevulinatsyntetase til  $\delta$ -aminolevulinsyre (ALA). Etter flere enzymatiske trinn dannes protoporfyrin, som ved hjelp av enzymet ferrokelatase konverteres til heme. Hemesyntesen er regulert ved negativ feedback. Dette innebærer at når det er dannet en viss mengde heme, inhiberes ALA-syntetase, noe som

medfører at det dannes mindre PpIX. Dermed blir det også mindre PpIX som kan inngå i den fotobiologiske reaksjonen (41, 43, 46).

Ved å tilføre 5-ALA utenfra unngår man den negative feedback-kontrollen, og det dannes større mengder PpIX. Dessuten gjør PpIX det mulig å angripe epidermalceller og sebocytter selektivt uten å skade andre celler, slik som fibroblaster, myocytter og endotelceller i for stor grad, ettersom epidermalceller og sebocytter produserer langt mer PpIX enn omkringliggende celler (11, 42).

Ved å inkludere varme i behandlingen reduseres behandlingstiden, ettersom kjemiske reaksjoners hastighet øker med temperaturen. En temperaturstigning av 10°C medfører en dobling av reaksjonshastigheten. Varmeøkningen får syntesen av porfyrin til å gå raskere (46). Ved å kombinere rødt lys, grønt lys og varme vil grønt lys stimulerer porfyrinsyntesen, og porfyrin omdannes til fritt oksygen som dreper *P. acnes*. Rødt lys har antiinflammatorisk virkning, trolig ved å påvirke cytokinfrigjøring fra infiltrerte leukocytter. Varme stimulerer den fotobiologiske reaksjonens hastighet og bidrar til at porene i huden åpner seg, men varme kan også være skadelig. Ved å kjøle huden under behandlingen reduseres risikoen for termale hudskader, men man går dessverre glipp av varmens gunstige effekter (14).

Cellene som angripes blir lysert fordi oksygenmetabolittene oksiderer viktige cellulære komponenter, slik som lipider, peptider og nukleinsyrer. *P. acnes* og talgkjertlene destrueres således via følgende fototoksiske reaksjon (42, 46):



Dette fører til at selve aknelesjonen minker i størrelse og til slutt forsvinner. Målet med slik terapi er å stimulere porfyriner til å produsere oksygen. Hvor effektivt dette skjer henger sammen med konsentrasjonen av porfyrin, temperaturen og hvilke bølgelengder som brukes (9). En svakhet ved PDT er at man må gjennomføre den hyppig siden bakterien kommer tilbake. Den er jo en del av den naturlige hudfloraen og er hurtigprolifererende (46).

### 6.2.2 Bølgelengder, penetrasjon og eksitasjonskoeffisient

En begrensende faktor ved fotodynamisk terapi (og laser) er at fotonene må penetrere epidermis før de kan aktivere porfyrinmolekylene. Talgkjertlene ligger 3 mm under hudens overflate i ansiktet og enda dypere på ryggen. Blått lys i intervallet 400-430 nm trenger ikke dypere ned enn 0,25 mm. Til tross for at eksitasjonskoeffisienten til porfyrin har sin maksimalverdi i dette intervallet, er dette av liten verdi siden fotonene ikke når sitt angrepspunkt, nemlig porfyrinmolekylene. Derfor er ikke disse bølgelengdene ideelle i akneterapi. Grønt, gult og rødt lys er i stand til å trenge dypere ned i huden (opptil 6 mm), men eksitasjonskoeffisientene er mindre enn for blått lys (47). Målet blir derfor å finne en bølgelengde som penetrerer dypt nok til å kunne eksitere porfyrin (dvs. å få porfyrin til å absorbere fotonenergi), og som samtidig har så stor eksitasjonskoeffisient som mulig. Dette kan være problematisk når man skal sende lysbølger mot talgkjertlene er at de ligger 3 mm under hudoverflaten. Mellom talgkjertlene og hudoverflaten er det derfor 3 mm med vev som kan absorbere lys og bli skadet. Løsningen på problemet kan være å utvikle en kromofor som selektivt oppkonsentreres i talgkjertlene og som aktiveres av bølgelengder som er uskadelig for vevet mellom hudoverflaten og talgkjertlene (14, 41-43, 46).

PpIX og coproporfyrin III har sine absorpsjonsspektra i intervallet 415-630 nm: første store topp ved ca 415 nm (blått lys), enkelte mindre topper svarende til større bølgelengder og en annen stor topp ved 630 nm (rødt lys) (15, 47). Blått lys fører til den mest effektive fotoaktivering av PpIX. Problemet er, som nevnt over, at lys med bølgelengden 415nm ikke er i stand til å trenge lenger ned i huden enn ca 0,25 mm. Rødt lys penetrerer dypere, men gir en mindre effektiv fotoaktivering av PpIX. Rødt lys har i motsetning til blått lys også en antiinflammatorisk virkning (14, 46).

Lys med forskjellige bølgelengder brukes ved PDT avhengig av behandlingens formål. Det finnes to grupper lyskilder: 1) de som ødelegger talgkjertlene og 2) de som dreper *P. acnes* ved å indusere produksjon av fritt oksygen. UV-A og UV-B-stråler, blått og rødt lys, KTP-laser (kaliumtitanylfosfatlaser), intenst pulserende lys (IPL) og pulsed dye laser (PDL) destruerer *P. acnes*. Infrarød laser, KTP-laser, PDL og fotodynamisk terapi med ALA destruerer talgkjertlene (46). Forskjellige lyskilder gjør det mulig å selektivt angripe strukturer i huden, slik som porfyrinmolekyler, talgkjertler, blodkar og kreftceller, uten å skade omkringliggende vev i betydelig grad. En laser har samme virkning som et meget

presist kirurgisk verktøy, fordi den muliggjør nøyaktig fokusering av en spesifikk bølgelengde over en bestemt tidsperiode (3, 11).

Jo lengre bestrålingstid, desto mer termal energi spres til omkringliggende vev. Ved å korte ned eksponeringstiden reduseres omfanget av uhensiktsmessig vevsskade, men det kan muligens gå utover behandlingens effektivitet (jeg har ikke kommet over noen studier som omtaler dette). Man må derfor finne en balansegang mellom eksponeringstid og effekt. Lasere produserer varme, som fører til denaturering av cellulære strukturer, slik som nukleinsyrer og cellemembraner. Denaturering av viktige strukturer er ensbetydende med tap av funksjon (41).

### *6.2.3 Bivirkninger og kontraindikasjoner*

For at den fotobiologiske reaksjonen skal inntreffe må, som tidligere anført, 5-ALA først penetrere stratum corneum og finne veien til det vevet man ønsker å behandle. 5-ALA, som er inaktiv, må dernest aktiveres til PpIX. Når PpIX eksponeres for lys av riktig bølgelengde, dannes et enkelt oksygenatom som kan skade celler (15, 47).

Som det meste av virksom behandling, er også PDT assosiert med bivirkninger, blant annet smerte, erytem, ødem, bulla- og krustedannelse og pigmentforandringer. Huden blir så lysfølsom etterpå at selv ikke høy solfaktor gir adekvat beskyttelse, men dette gjelder kun de hudområdene der 5-ALA er applisert (11, 42, 43). Man er derfor nødt til å unngå sollys, pakke seg inn i klær og holde seg unna sterkt lys fra enhver lyskilde en tid etter behandlingen; selv svak innendørs belysning kan være farlig umiddelbart etter behandling. Grunnen er at gjenværende molekyler av den fotosensitiserende substansen i huden må bli degradert.

Dette setter begrensninger for hva en kan foreta seg i opptil 3 måneder etter behandling, men den første uken er gjerne verst. Mange blir overasket over at behandlingen er smertefull, og selv påsmøring av 5-ALA kan gi en stikkende eller brennende følelse. Smerteintensiteten øker med stråledosen, men ved å kjøle ned huden kan man oppnå en viss smertelindring. Er dette utilstrekkelig, brukes lokalanestesi, for eksempel EMLA-krem. Bivirkningene forsvinner vanligvis i løpet av uker til måneder etter avsluttet behandling. Sjeldent sees også arrdannelse. PDT kan muligens ha en mutagen effekt og føre til DNA-skader, for eksempel brudd i DNA-strenger. Ulike typer stråling er assosiert med kreft, men det er hittil ikke påvist at PDT har en

karsinogen effekt (11). Som oftest må det mange behandlinger til for å oppnå ønsket effekt, og vedlikeholdsbehandlinger kan være nødvendig.

PDT er kontraindisert hos personer med solurtikaria og porfyri. Porfyri er en samlebetegnelse på flere sykdommer som kjennetegnes av en enzymdefekt i heme-syntesen, noe som gjør at større mengder porfyrin eller andre intermediater i heme-syntesen lagres i huden. Når disse reagerer med oksygen, dannes oksygenradikaler som kan skade huden. Huden blir således fotosensitiv, noe som viser seg ved pruritus og en brennende følelse etter lyseksponering. Dette gjelder spesielt sollys (2).

### **6.3 Laserbehandling av cicatricer**

Ved dermabrasjon brukes primært to infrarøde lasere: CO<sub>2</sub>-laser (10 600 nm) og Erbium:YAG laser (2 940 nm). Akkurat som andre lasere generer disse varme. Når temperaturen i intra- og ekstracellulært vann blir 100°C, inntreer en fordampning, som fører til avstøtning av epidermale og dermale celler. Laseren kan således sammenlignes med et kirurgisk skjæreinstrument som fjerner en ønsket mengde vev på en kontrollert og sikker måte. Oppvarming av endotelceller og fibroblaster fører til frigjøring av cytokiner og enzymer, for eksempel PDGF og kollagenase, som er involvert i sårtilheling. Dette resulterer i økt produksjon av elastin og type I- og type III-prokollagen mRNA, som vedvarer i opptil 6 måneder etter behandling (49).

Det skjer altså en remodellering av arrvevet via den normale sårtilhelingsmekanismen. Man fjerner epidermis og deler av dermis, nærmere bestemt stratum papillare og øvre del av stratum reticulare. Det er viktig å ikke påføre skade på epitelstamcellene, som finnes nede i folliklene, ellers vil ingen reepitelialisering finne sted. Resultatet er nydannelse av epidermis og visse deler av den dermale matrix. Etter å ha påført huden en slik termal skade, skrumper de dermale kollagenfibre og kollagenproduksjonen stimuleres. Dette gjør huden strammere og arrene blir mindre fremtredende. Bruk av tretinoin eller  $\alpha$ -hydroxysyre før behandling fører til at reepiteliseringsprosessen går raskere (11).

Under behandling anvendes lokalanestesi. Etterpå sees nesten alltid forbigående erytem, krustedannelse og ødem. Sol bør unngås inntil disse bivirkningene er forsvunnet.

Erbium:YAG laseren er mer skånsom enn CO<sub>2</sub>-laseren, men gir dårligere remodellering av



dermale kollagenfibre. Det kan også dannes nye arr eller sees forverring av eksisterende arr, og keloiddannere frarådes slik behandling.

En av epidermis' funksjoner er å være en barriere som beskytter mot infeksjoner. Fjerning av epidermis medfører derfor økt risiko for infeksjoner inntil reepiteliseringsprosessen er komplett og huden har regenerert 100%. Dette tar omtrent to uker, og i denne perioden får alle antibiotika profylaktisk. Ishakkearr egner seg ikke til slik behandling, men mindre dype arr kan forbedres (2, 3, 11, 50, 51).

## 7. Studier om behandlingseffekt

Ut fra mine søkekriterier fant jeg 14 studier om akne, lys, PDT og laser. Åtte av disse studiene viste gode behandlingsresultater, som jeg velger å definere som mer enn 50% reduksjon i antall lesjoner ved behandlingsslutt. Hvor lenge reduksjonen vedvarte og på hvilket tidspunkt eventuelle tilbakefall inntraff, er usikkert pga. korte oppfølgingsperioder. Seks studier viste mindre god eller dårlig effekt, med en reduksjon i antall lesjoner på mellom 12 og 50%. Bare i to studier (52, 53) opplevde pasienter en forverring som antakelig kunne tilskrives intervensjonen.

Alle studiene er randomiserte kontrollerte studier (RCT), men måten resultatene ble vurdert varierer. En måte var å gi ulike intervensjoner til forskjellige pasientgrupper. Det ble randomisert hvilken gruppe som skulle ha hvilken intervensjon, og resultatene ble evaluert ved å sammenligne utfall i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. En annen fremgangsmåte var å bruke intraindividuelle randomiserte kontrollerte studier (på engelsk "within-patient trial"). Intraindividuell betyr at det er "innenfor et individ", i motsetning til interindividuell, som betyr mellom individer. Såkalte "split-face" studier, som undersøker virkningen av en intervensjon i en ansiktshalvdel og en annen intervensjon i den andre, er intraindividuelle. Pasienten selv tjener som kontroll, ved at de ulike intervensjonene randomiseres til forskjellige områder på pasientens kropp. Nedenfor presenteres hovedresultatet fra hver studie.

### 7.1 Studier om lysbehandling

14% av dem som ble behandlet med blått lys i en studie av Tzung (52) ble verre (tab 1). Disse pasientene hadde alvorlig nodulocystisk akne. Antallet av andre typer lesjoner, slik som for eksempel komedoner og papulopustler, ble derimot redusert etter bestråling. Dette kan tyde på at blått lys er uegnet i behandling av nodulocystisk akne, men at blått lys kan ha effekt ved mindre alvorlig akne.

I studier av Gold (54) og Papageorgiou (55), som også anvendte blått lys, hadde ingen av pasientene nodulocystisk akne. Disse to studiene kan derfor ikke underbygge påstanden om at blått lys forverrer nodulocystisk akne, og jeg har heller ikke funnet studier som tyder på dette.

I en studie av Papageorgiou (55) ga blått lys kombinert med rødt lys daglig i 12 uker en vesentlig større reduksjon enn bruk av benzoylperoksid daglig. Bølgelengdene virket synergistisk i behandling av akne, som følge av antiinflammatorisk og antibakteriell effekt. Det var en høyere prosentvis forekomst av kløe og tørr hud ved bruk av benzoylperoksid (32%), sammenlignet med blått lys (3%), blått lys kombinert med rødt lys (3%) og hvitt lys (2%).

<b>Tabell 1</b> Studier om lysbehandling ved akne			
Førsteforfatter Type studie Oppfølgingsperiode	Antall deltakere Alder Alvorlighetsgrad Hudtype	Intervensjoner	Resultater Styrker Svakheter
Gold (54) Randomisert kontrollert studie (RCT) 4 uker	N = 34 Alder: 13-55 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat inflammatorisk akne Hudtype (Fitzpatrick- klassifisering): Uklart	(i) Blått lys 2x per uke i 4 uker (ii) Clindamycin 2x per dag i 4 uker  Behandlingssted: Ansikt  Lyskilde: 417 nm blått lys	Inflammatoriske lesjoner redusert 36% (i) og 14% (ii) Sammenligning av lysbehandling og konvensjonell behandling er bra Kort oppfølgingsperiode og manglende statistikk som sammenligner (i) og (ii) er dårlig
Tzung (52) RCT 4 uker	N = 31 Alder: 15-32 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat inflammatorisk akne Hudtype: III-IV	(i) Blått lys 2x per uke i 4 uker (ii) Ubehandlet kontroll  Behandlingssted: Ansikt  Lyskilde: 420 nm blått lys	52% (i) og 12% (ii) gjennomsnittlig forbedring 14,3% (i) ble verre Kort oppfølgingsperiode er ugunstig
Papageorgiou (55) RCT 12 uker	N = 107 Alder: 14-50 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat akne Hudtype: Uklart	(i) Blått lys, 415 nm 1x per dag (ii) Blått lys kombinert med rødt lys, 415 og 660 nm 1x per dag (iii) Hvitt lys 1x per dag (iv) Benzoylperoksid daglig	Inflammatorisk akne redusert 76% (ii), 60% (iv) og 25% (iii) Mange deltakere og 12 ukers oppfølgingsperiode er en styrke

## 7.2 Studier om laserbehandling

Tabell 2 presenterer viktige data fra studier om laserbehandling. Resultatene fra studiene til Seaton og Orringer er tvetydige. Seatons studie (56) viste god effekt av behandling med pulsed dye laser (PDL), mens studien til Orringer (57) viste ingen signifikant forskjell mellom behandlet og ubehandlet hud. Den eneste bivirkningen i studien til Orringer (57) var hyperpigmentering hos en pasient med hudtype VI. Et interessant funn i Seatons studie var

manglende signifikant forskjell mellom ansiktshalvdelen som ble behandlet med 1,5 J/cm<sup>2</sup>, og den som ble behandlet med 3,0 J/cm<sup>2</sup>. Det var en 50% forbedring i antall lesjoner ved behandlingsslutt for begge sider. Seatons studie ble utført om vinteren for å eliminere sollys som konfunderende faktor, mens studien til Orringer ble utført på sommeren. Dette kan være en mulig forklaring på avvikende resultater.

Baugh (58) viste at KTP-laser har effekt mot akne, men resultatene er ikke så lovende som i Seatons studie. Paithankars studie (59) viste en signifikant reduksjon i antall lesjoner.

Mekanismen antas å være talgkjerteldestruksjon. Bruken av 1 450 nm diodelaser kombinert med kryoterapi var assosiert med bivirkninger som erytem, ødem og hyperpigmentering. Bivirkningene var fraværende for kryoterapi alene. Lokalanestesi ble anvendt på grunn av smerte.

<b>Tabell 2 Studier om laserbehandling</b>			
Førsteforfatter Type studie Oppfølgingsperiode	Antall deltakere Alder Alvorlighetsgrad Hudtype	Intervensjoner	Resultater Styrker Svakheter
Seaton (56) RCT 12 uker	N = 41 Alder: 18-45 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat inflammatorisk akne Hudtype: Uklart	(i) PDL x 1 (N = 31) (ii) "Pseudobehandling" (N = 10)  PDL: 585 nm 1,5 J/cm <sup>2</sup> i den ene ansiktshalvdelen, og 3,0 J/cm <sup>2</sup> i den andre  Behandlingssted: Ansikt	Inflammatoriske lesjoner redusert 49% i gruppe (i) og 10% i gruppe (ii) Ikke-inflammatoriske lesjoner redusert 40% i gruppe (i) og -13% i gruppe (ii) 12 ukers oppfølgingsperiode er bra
Orringer (57) RCT 12 uker	N = 40 Alder: 13-31 Alvorlighetsgrad: Alle typer akne bortsett fra mild akne Hudtype: Uklart	(i) PDL x 1 i venstre ansiktshalvdel (N = 19). (ii) PDL x 2 i høyre ansiktshalvdel (N = 21)  PDL: 585 nm	Ingen signifikant forskjell mellom laserbehandlet hud og ubehandlet hud 12 ukers oppfølgingsperiode er fordelaktig
Baugh (58) RCT 4 uker	N = 26 Alder: 19-41 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat akne Hudtype: I-III	(i) KTP m/ kjøling x 4 i halve ansiktet (ii) "Pseudobehandling" m/ kjøling x 4 i andre ansiktshalvdel  KTP: 532 nm	Aknelesjoner redusert 35% og 21% (i) og -16% og -25% (ii), 1 og 4 uker etter avsluttet behandling Kort oppfølgingsperiode er en bakdel

Orringer (65) RCT 8 uker	N = 46 Medianalder: 23,9 Alvorlighetsgrad: Alle typer akne bortsett fra mild akne Hudtype: Uklart	(i) 1320 nm Nd:YAG laser x 3 i halve ansiktet (ii) ingen behandling i andre ansiktshalvdel	(i): Antall komedoner ble forbigående redusert 27% 1 uke etter behandlingsslutt (ii): Antall komedoner økte 12% 1 uke etter behandlingsslutt Etter avsluttet behandling var det ingen signifikante forskjeller mellom (i) og (ii) når det gjelder inflammatorisk akne
Paithankar (59) Intraindividuell randomisert kontrollert studie 6 måneder	N = 27 Alder: 18-39 Alvorlighetsgrad: Minst 20 inflammatoriske lesjoner Hudtype: II-VI	6 måneder  (i) 1450 nm diodelaser + cryogen x 4 på den ene siden av ryggen (ii) Cryogen x 4 på den andre siden av ryggen	Gjennomsnittlig reduksjon i antall lesjoner: 98% (i) og 6% (ii) Bra med 6 mnd oppfølgingsperiode

”Pseudobehandling” = behandling som ikke er genuin, men som gir seg ut for å være det. Man later som om man gir den virkelige behandlingen, uten faktisk å gjøre det.

### 7. 3 Studier om fotodynamisk terapi

Bruk av fotodynamisk terapi mot akne har vist lovende resultater (tab 3). Santos’ studie (60) viste bedre resultater ved bruk av ALA før intenst pulserende lys (IPL) enn ved IPL alene. Pasienter som ble smurt inn med ALA, opplevde erytem, ødem, krustedannelse og eksfoliering, men dette forsvant innen 7 dager etter avsluttet behandling. Hud som ble behandlet med IPL alene, utviklet et moderat erytem.

I studien til Rojanamatin (61) var kortvarig applikasjon av ALA før IPL er mer effektivt enn placebokrem-IPL.

I Yeungs studie (62) var adapalen + IPL med eller uten MAL ikke signifikant bedre enn adapalen alene. Pasientene ble randomisert i to grupper, selv om tre ulike behandlingsregimer ble sammenlignet. Fire av 16 pasienter som fikk MAL-IPL-adapalen måtte trekke seg fra studien på grunn av smerte og erytem. 14 av 14 pasienter i IPL-adapalen-gruppen fullførte behandlingen.

I studien til Hörfelt (63) hadde MAL-PDT signifikant bedre effekt på inflammatorisk akne enn placebokrem-PDT. Mange pasienter klaget over smerte ved MAL-PDT.

I Wiegells studie (53) hadde MAL-PDT god effekt på inflammatoriske lesjoner, men marginal effekt på ikke-inflammatoriske lesjoner. Nesten alle pasientene i MAL-PDT-gruppen fikk

pustler noen dager etter avsluttet behandling. Hos en tredjedel av pasientene i MAL-PDT-gruppen var det krustedannelse. Syv av 19 pasienter måtte avstå fra den andre behandlingen på grunn av smerte.

Hongcharus studie (64) fra 2000 er den første studien om bruk av ALA mot akne; virkningsmekanismen ved PDT mot akne ble antatt å være reduksjon av sebumproduksjon, talgkjertelstørrelse og *P. acnes*-konsentrasjon i folliklene. Det ble påvist talgkjerteldestruksjon 20 uker etter endt behandling i gruppen som fikk ALA-PDT fire ganger. Dette kan tyde på at gjentatte ALA-PDT behandlinger kan ødelegge talgkjertlene

**Tabell 3** Studier om bruk av fotodynamisk terapi (PDT) mot akne

Førsteforfatter Type studie Oppfølgingsperiode	Antall deltakere Alder Alvorlighetsgrad Hudtype	Intervensjoner	Resultater Styrker Svakheter
Santos (60) RCT 6 uker	N = 15 Alder: 20-50 Alvorlighetsgrad: Mild til alvorlig akne Hudtype: Uklart	(i) IPL x 2 i halve ansiktet (ii) ALA-IPL x 2 i andre ansiktshalvdel  20% ALA applisert i 3 timer  IPL: 560 nm	13 av 15 studiedeltakere fullførte  (i): 3/13 og (ii): 10/13 fikk en betydelig reduksjon i antall inflammatoriske lesjoner  Bra at man bruker ansiktshalvdelene hos den enkelte studiedeltaker som sammenligningsgrunnlag
Rojanamin (61) Intraindividuell randomisert kontrollert studie 12 uker	N = 14 Alder: 16-27 Alvorlighetsgrad: Minst 10 alvorlige inflammatoriske lesjoner Hudtype: III-IV	(i) Placebokrem + IPL x 3 i venstre ansiktshalvdel (ii) ALA-IPL x 3 i høyre ansiktshalvdel  20% ALA applisert i 30 minutter  IPL: 560-590 nm	(i): 66,8% reduksjon i inflammatoriske lesjoner (ii): 87,7% reduksjon i inflammatoriske lesjoner
Yeung (62) Intraindividuell randomisert kontrollert studie 12 uker	N = 30 Alder: 18-41 Alvorlighetsgrad: Moderat akne Hudtype: IV-V	(i) Adapalen (ii) IPL x 4 + Adapalen (iii) MAL-IPL x 4 + Adapalen  MAL applisert i 30 minutter  IPL: 530-750 nm  Behandlingssted: Ansikt	88%, 65% og 23% reduksjon i inflammatoriske lesjoner, for (i), (iii) og (ii)

Hörfelt (63) RCT 12 uker	N = 30 Alder: 15-28 Alvorlighetsgrad: Moderat til alvorlig inflammatorisk akne Hudtype: I-III	(i) MAL-PDT x 2 (ii) Placebokrem-PDT x 2  Behandlingssted: ansikt  MAL applisert i 3 timer  Lyskilde: 635 nm	Signifikant reduksjon i inflammatorisk akne for MAL-PDT (54%) Placebokrem-PDT reduserte inflammatorisk akne 20%.
Wiegell (53) RCT 12 uker	N = 36 Gjennomsnittsalder i behandlingsgruppen: 23 Gjennomsnittsalder i kontrollgruppen: 24 Alvorlighetsgrad: Moderat til alvorlig inflammatorisk akne Hudtype: II-IV	(i) MAL-PDT x 2 (ii) Ingen behandling  Behandlingssted: ansikt  MAL applisert i 3 timer  Lyskilde: 635 nm	Gjennomsnittlig reduksjon i antall inflammatoriske lesjoner var 68% i behandlingsgruppen og 0% i kontrollgruppen Det var ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt ikke-inflammatoriske lesjoner Bra med 12 ukers oppfølgingsperiode Manglende informasjon om komorbiditet som kan ha påvirket resultatet er en betydelig svakhet
Hongcharu (64) RCT 20 uker	N = 23 Alder: 18-44 Alvorlighetsgrad: Mild til moderat inflammatorisk akne Hudtype: I-IV	(i) 1 behandling med - ALA-PDT - ALA alene - Rødt lys alene - Ingen behandling (ii) 4 behandlinger med - ALA-PDT - ALA alene - Rødt lys alene - Ingen behandling  Behandlingssted: Rygg  ALA applisert i 3 timer  Lyskilde: 550-700 nm	4 behandlinger ga en signifikant større reduksjon i antall lesjoner enn 1 behandling. Dette varte i opptil 3 uker etter avsluttet behandling. Deretter var det ingen signifikante forskjeller mellom (i) og (ii).  ALA-PDT reduserte akne vesentlig mer enn ALA alene, rødt lys alene og ingen behandling. Dette varte i opptil 20 uker etter avsluttet behandling. God lengde på oppfølgingsperioden Manglende informasjon om komorbiditet som kan ha påvirket resultatet er en stor svakhet

MAL = metyl aminolevulinat

permanent. Av dem som ble behandlet én gang, fikk 82% erytem og 90% hyperpigmentering, men dette forsvant gradvis. 55% av dem som fikk fire behandlinger, hadde fortsatt hyperpigmentering 20 uker etter behandlingsslutt.

## 8. Diskusjon

Ut fra studiene presentert ovenfor, ser det ut til at PDT gir bedre resultater enn lysbehandling og laserbehandling, men at den også gir flere bivirkninger. Få pasienter, korte oppfølgingsperioder og tvetydige resultater gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner. Noe som er fordelaktig med studiene er at alle har en eller annen form for kontroll; enten er pasienten selv brukt som kontroll (intraindividuelle studier) eller så har man hatt en egen kontrollgruppe (randomiserte kontrollerte studier). I de tilfellene pasienten selv er brukt som kontroll, f. eks. når forskjellige behandlinger benyttes i de to ansiktshalvdelene, vil eksterne miljøfaktorer kunne påvirke resultatet. Personer som kjører mye bil, for eksempel, blir mer eksponert for sol på venstre enn høyre ansiktshalvdel. Kontorarbeidere som alltid sitter med den siden mot vinduet, får en ujevn solbestråling av ansiktet. Men trolig gir bruk av pasientens eget ansikt som sammenligningsgrunnlag de mest korrekte resultatene.

Studier bør helst utføres på vinteren, fordi man dermed unngår sollysets interfererende effekt. PDT, lysbehandling og laserbehandling kan tilsynelatende gi en kortvarig forbedring, men hvorvidt denne kan tilskrives behandlingen eller skyldes naturlige sykdomsfluktuasjoner og eksterne miljøfaktorer er vanskelig å si. Det er viktig at studiedesignet tar dette i betraktning slik at man får valide resultater. Store, randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCT) er å foretrekke.

Personer med en mørkere hudtype får oftere bivirkninger av fotodynamisk terapi, lysbehandling og laserbehandling enn dem med lysere hud. Dette kan skyldes høyere melaninkonsentrasjon i epidermis. Blant bivirkninger er annet smerte, erytem, ødem og hyperpigmentering (18, 58, 62, 63). Generelt kan man si at bivirkningene er hyppigst og mest uttalt ved bruk av MAL og ALA. Ved å redusere strålingsintensiteten kan det se ut til at behandlingen tolereres bedre uten forringelse av behandlingsresultatet, men dette utsagnet er kun basert på erfaringer fra to pasienter i Seatons studie (56). I de fleste studier økte smerteopplevelsen proporsjonalt med strålingsintensiteten.

Deltakere i studier er ikke nødvendigvis representative for personer med akne i befolkningen. At man ofte rekrutterer frivillige til slike studier, utgjør en seleksjonsbias overfor dem med langvarig akne hvor tradisjonell behandling ikke har fungert. Personer som tidligere har brukt



andre aknebehandlinger, må vente en viss periode før de kan delta i studier, fordi en eventuell gjenværende behandlingseffekt kan påvirke resultatene. Brukere av medikamenter som kan forverre eller bedre akne, pasienter med lysdermatoser og personer som soler seg mye, bør heller ikke rekrutteres til slike studier.

Fotodynamisk terapi ødelegger talgkjertlene med varme, dreper *P. acnes* ved å indusere produksjon av fritt oksygen og reduserer hyperkeratinisering. Det er lite sannsynlig at eliminasjon av *P. acnes* og redusert hyperkeratose kan gi langtidsremisjon fordi sebumproduksjonen ikke reduseres. Sebum virker ”som bensin på akne-bålet” (47), og langtidsremisjon krever reduksjon av produksjonsraten (64). Derfor er kanskje behandlingsformer som permanent ødelegger talgkjertler bedre enn dem som bare dreper *P. acnes*?

Fordelene med fotodynamisk terapi er kort behandlingstid, at man kan behandle den aktive sykdomsprosessen og arrengere den etterlater seg samtidig, og at behandlingen også virker på resistente *P. acnes*-stammer. Ulemper er blant annet lang inkuberingstid med fotosensitiserende substans, og at det trengs flere behandlinger for å oppnå et akseptabelt resultat. Dette er tidkrevende, og et gjennomsnitt på to ukentlige behandlinger kan være vanskelig å presse inn i en travelt hverdag for mange. Behandlingen må betales av pasienten selv, men trolig er penger av underordnet betydning for mange som desperat vil bli bra. Ut fra dette kan man hevde at det i dag bare er ressurssterke personer som kan få glede av fotodynamisk behandling mot akne.

Hypptigheten av bivirkninger ved fotodynamisk terapi og laser er omtrent den samme som ved konvensjonell behandling. Mange pasienter opplever behandlingen som meget smertefull. Forutsatt at man følger sikkerhetsregler, for eksempel bruk av øyebeskyttelse under behandling og unngår sterkt lys en viss tid etterpå, er behandlingen trygg. Det er foreløpig ikke mulig å uttale seg om langtidsbivirkninger ettersom disse behandlingsformene ikke har eksistert i mer enn om lag 20 år.

Det er foreløpig uklart om fotodynamisk terapi og laser egner seg for mørkere hudtyper, og alle former for akne. Det må utarbeides retningslinjer om bruk av optimal strålingskilde, strålingsdose, bølglengde og eksponeringstid (9, 46).

En optimal aknebehandling vil være rask, gi langvarig effekt, forhindre arrdannelse, ha få bivirkninger og være lett å gjennomføre. Siden en slik behandling dessverre ikke finnes per dags dato, er det ikke mulig å kurere akne 100% hos alle. Det er imidlertid mulig å kontrollere sykdommen og oppnå behandlingsresultater som de fleste pasienter synes er akseptable. Selv om de færreste av dagens behandlingsformer gir langtidsremisjon, vil mange av dem ha god effekt. Mange blir bra over tid uten behandling.

Siden akne rammer millioner av mennesker, drives det mye forskning på feltet. Man må derfor håpe at det en gang i fremtiden vil dukke opp bedre behandlingsformer, og kanskje til og med en kur?

Fotodynamisk terapi, lysbehandling og laserbehandling ser ut til å være trygge behandlingsformer mot akne, men de kan ikke erstatte konvensjonell behandling. Det er positivt at det finnes nye behandlingsformer som kan gi håp til pasienter der konvensjonell behandling ikke er ønsket, ikke har gitt tilfredsstillende resultater eller har medført bivirkninger. Noen studier tyder på at disse behandlingsformene kan gi langtidsremisjon, mens andre tyder på at de bare har marginal effekt. Behandlingsformene er fortsatt i utviklingsfasen. Jeg mener at de kan få en plass i behandlingen av akne, og at de bør ses på som svært lovende og det viktigste som har skjedd innen aknebehandling etter at isotretinoin ble introdusert til klinisk bruk i 1980-årene.

## 9. Referanser

- (1) Wordinfo. Latin-Greek Cross References.  
[http://www.wordinfo.info/words/index/info/view\\_unit/22](http://www.wordinfo.info/words/index/info/view_unit/22) (16.12.2008).
- (2) Webster GF, Rawlings AV. Acne and its therapy. 1. utg. New York: Informa Healthcare, 2007.
- (3) Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Dermatology. 1. utg. London: Mosby, 2003.
- (4) Bloom DF. Is acne really a disease?: a theory of acne as an evolutionarily significant, high-order psychoneuroimmune interaction timed to cortical development with a crucial role in mate choice. Medical Hypotheses 2004; 62: 462-469.
- (5) Taylor SC, Cook-Bolden F, Rahman Z et al. Acne vulgaris in skin of color. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 98-106.
- (6) Evaluation of Acne Severity. University of Western Ontario.  
<http://aad2008.omnibooksonline.com/data/papers/FRM-511-E.pdf> (02.02.2009).
- (7) Wikipedia. [http://en.wikipedia.org/wiki/Main\\_Page](http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page) (19.01.2009).
- (8) Geneser F. Histologi – på molekylærbiologisk grundlag. 1. utg. København: Munksgaard, 1999.
- (9) Elman M, Lask G. The role of pulsed light and heat energy in acne clearance. J Cosmet Laser Ther 2004; 6: 91-5.
- (10) Porter AM. Why do we have apocrine and sebaceous glands? J R Soc Med 2001; 94: 236-237.
- (11) Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7. utg. New York: Mc Graw Hill, 2008.
- (12) Webster GF. Acne. Current Problems in Dermatology 1996; 8: 237-268.
- (13) Habif TP. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. 4. utg. Edinburgh: Mosby, 2004.
- (14) Radiancy. Acne clearance. <http://www.radiancy.com/int/acne.htm> (16.01.2009).
- (15) Gold MH. Acne vulgaris: lasers, light sources and photodynamic therapy – an update 2007. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 1059-69.
- (16) Jungeau S, Tenaud I, Knol AC et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. Br J Dermatol 2005; 153: 1105-13.
- (17) Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. N Engl J Med 2000; 336: 1156-1162.

- (18) Vital and Health Statistics. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. Serie 11 1978: 212.
- (19) Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999; 141: 297-300.
- (20) Daniel D, Dréno B, Poli F et al. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. *Ann Dermatol Vénereol* 2000; 127: 273-278.
- (21) Lucky AW, Barber BL, Girman CJ et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 559-565.
- (22) Nylenna M. Medisinsk årbok. 6. utg. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2004.
- (23) Acne.com. Types of acen. [http://www.acne.com/types\\_acne/acne\\_types.php](http://www.acne.com/types_acne/acne_types.php) (16.01.2009).
- (24) About.com. Stages of acne. <http://acne.about.com/od/diagnosisofacne/a/stages.htm> (16.01.2009).
- (25) MedicineNet.com. Acne. <http://www.medicinenet.com/acne/article.htm> (16.01.2009).
- (26) Andersen KE, Lomholt HB, Thestrup-Pedersen K et al. Klinisk dermatologi og venerologi. 2. utg. København: Munksgaard, 2007.
- (27) Boon NA, Colledge NR, Walker BR et al. Davidson's Principles & Practice of Medicine. 20. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- (28) Papadopoulos Linda, Walker Carl. Understanding skin problems: acne, eczema, psoriasis and related conditions. West Sussex: Wiley, 2003.
- (29) Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulinresistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 95-104.
- (30) Smith RN, Mann NJ, Braue A et al. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 247-256.
- (31) Acne Vulgaris: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of a common dermatologic condition. University of Maryland School of Pharmacy. <http://www.honeygostudio.com/documents/Acnevulgaris.pdf> (14.01.2009).
- (32) Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D et al. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145: 100-104.
- (33) sebamed. <http://www.sebamedusa.com> (23.01.2009).

- (34) Almirall Hermal. Akne. [http://www.hermal.de/her/pages/haut\\_haare/akne/entstehung.php](http://www.hermal.de/her/pages/haut_haare/akne/entstehung.php) (19.01.2009).
- (35) Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004; 291: 827–835.
- (36) Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1132–1136.
- (37) Atsambas AK, Essinoti CD. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic Therapy* 2008; 21: 86-95.
- (38) Colour Therapy Healing. Electromagnetic Spectrum. [http://www.colourtherapyhealing.com/colour/electromagnetic\\_spectrum.php](http://www.colourtherapyhealing.com/colour/electromagnetic_spectrum.php) (07.02.2009).
- (39) Lambert GW, Reid C, Kaye DM et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360: 1840-1842.
- (40) Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* 2008; 105: 668-73.
- (41) Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare, 2007.
- (42) Goldberg DJ. *Laser Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
- (43) Ferguson J, Dover JS. *Photodermatology*. London: Manson Publishing, 2006.
- (44) Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatology* 1996; 35: 116-117.
- (45) Nouri K, Villafradez-Diaz LM. Light/laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J of Cosmetic Dermatol* 2005; 4: 318-320.
- (46) Mariwalla K, Rohrer TE. Use of Lasers and Light-Based Therapies for Treatment of Acne Vulgaris. *Lasers Surg Med* 2005; 37: 333–342.
- (47) Ross EV. Optical treatments for acne. *Dermatol Ther* 2005; 18: 253-266.
- (48) Goldman MP. Using 5-aminolevulinic acid to treat acne and sebaceous hyperplasia. *Cosmet Dermatol* 2003; 16: 57-8.
- (49) Orringer JS, Kang S, Johnson TJ et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1326–32.
- (50) Jordan R, Cummins C, Burls A. Laser resurfacing of the skin for the improvement of facial acne scarring: a systematic review of the evidence. *Br J Dermatol* 2000; 142: 413-423.
- (51) Jeong JT, Park JH, Kye YC. Resurfacing of pitted facial acne scars using Er:YAG laser with ablation and coagulation mode. *Aesth Plast Surg* 2003; 27: 130–134.

- (52) Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 266-269.
- (53) Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 969-976.
- (54) Gold MH, Rao J, Goldman MP et al. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 64-70.
- (55) Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 973-978.
- (56) Seaton ED, Charakida A, Mouser PE et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1347-1352.
- (57) Orringer JS, Kang S, Hamilton T et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed-dye laser. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2834-2839.
- (58) Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1290-1295.
- (59) Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA et al. Acne treatment with a 1450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 106-114.
- (60) Santos MAV, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg* 2005; 31: 910-914.
- (61) Rojanamatin J, Choawawanich P. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with intense pulsed light and short contact of topical 5-aminolevulinic acid: a pilot study. *Dermatol Surg* 2006; 32: 991-997.
- (62) Yeung CK, Shek SY, Bjerring P et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 1-6.
- (63) Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 608-613.
- (64) Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115:183-92.
- (65) Orringer JS, Kang S, Maier L et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320 nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 432-438.